

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina



TRABAJO FIN DE GRADO

NUEVOS USOS DE LA TALIDOMIDA: DEL DESASTRE A LA ESPERANZA

Autora: Ana Williams Aguirre
Tutor: Carlos Félix Sánchez Ferrer

ÍNDICE

I.	RESUMEN/ABSTRACT.....	5
	RESUMEN:	5
	ABSTRACT:	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
	II.1 Efectos teratógenos de la talidomida: Posibles mecanismos implicados.....	8
	II.2 Mieloma Múltiple.....	12
	Tratamiento	13
III.	OBJETIVOS.....	15
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	15
V.	RESULTADOS.....	16
	V.1 Cambio de paradigma: nuevos usos terapéuticos de la talidomida.....	16
	Indicaciones.....	16
	Reacciones adversas	17
	Análogos de la talidomida.....	20
VI.	DISCUSIÓN.....	26
VII.	CONCLUSIONES.....	28
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	30

I. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN:

La talidomida se mantiene como uno de los medicamentos más controvertidos históricamente debido a que provocó a nivel mundial numerosos casos de embriopatías en los niños durante la década de los 60. Así, la tragedia de la talidomida marcó un punto de inflexión en la farmacología, la salud pública y la manera en que se realizaba los test de toxicidad.

Sin embargo, y a pesar de la tragedia, desde finales del siglo XX ha resurgido el interés por este fármaco, puesto que en el año 1994 se publicó un estudio en el cual se atribuía a la talidomida propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas. Desde entonces la talidomida y sus análogos, la lenalidomida y pomalidomida se han aprobado para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple, y más aún son de interés para múltiples investigaciones y ensayos clínicos donde se estudian como base para terapias en el tratamiento de neoplasias y patologías inmunológicas e inflamatorias.

Palabras clave: Talidomida, mieloma múltiple, lenalidomida, pomalidomida.

ABSTRACT:

Thalidomide remains as one of the most notorious drugs historically, for it induces embryopathy in children worldwide during the 60's. The thalidomide tragedy marked a turning point in pharmacology, public health and toxicity testing.

However, and in spite of the tragedy, since the late 20th century, a sudden interest regarding the drug has risen again. In 1994 a study was published in which antiangiogenic and anti-inflammatory traits were attributed to thalidomide. Since then, thalidomide and its analogues, lenalidomide and pomalidomide, have been approved for the treatment of multiple myeloma; moreover, they regard great interest in numerous investigations and clinical trials in which they are studied as the basis for treatment therapy of a variety of cancers, immunological and inflammatory diseases.

Key words: Thalidomide, multiple myeloma, lenalidomide, pomalidomide.

II. INTRODUCCIÓN

La molécula de la talidomida, sintetizada en el año 1953, fue inicialmente indicada como sedante e hipnótico, considerándose como alternativa a los barbitúricos, y más tarde para el tratamiento de náuseas y vómitos durante el embarazo; pero finalmente pasó a la historia como uno de los mayores desastres de la medicina dejando tras de sí más de 20.000 recién nacidos con malformaciones, siendo las más características las focomelias. Fue a principios de los años 60 que se empezó la retirada de este fármaco del mercado, cuando se publicaron las primeras evidencias del efecto teratógico del mismo. ^(1,2)

La talidomida, químicamente denominada (N-[2,6-dioxo-3-piperidil]ftalimida), es un derivado del ácido glutámico que fue sintetizado por el Dr. Wilhem Kunz para la compañía farmacéutica Ciba, aunque la responsabilidad de su comercialización fue asumida en 1954 por los laboratorios de Chemie Grunenthal. Inicialmente se ensayó como antiepiléptico y antihistamínico, sin poder demostrar su eficacia. Más tarde se ensayó como sedante, posicionándose como una buena alternativa a los hipnóticos no barbitúricos. ^(1,3)

La talidomida salió al mercado en el año 1957, con indicaciones para la ansiedad y el insomnio, así como para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos en mujeres gestantes. Inicialmente se comercializó en Alemania, Canadá y Reino Unido, pero muy pronto su uso se extendió a demás países, con excepción de Francia y Estados Unidos. En España su uso fue aprobado en el año 1959.

Fue al inicio de la década de los 60 cuando tanto el Dr. Widukind Lenz, pediatra del hospital de la Universidad de Hamburgo, como el Dr. William McBride, un obstetra australiano, cada uno por separado, empezaron a sospechar de la talidomida como un posible agente externo que estuviera provocando las anomalías congénitas que observaban en los recién nacidos, ya que tales malformaciones no se dan con tanta frecuencia de manera espontánea. Tras la denuncia de ambos sobre la capacidad teratogena de la talidomida, la compañía Chemie Grunenthal retiró definitivamente el fármaco del mercado alemán. Progresivamente se fue retirando también del mercado en los demás países donde se había comercializado, incluyendo España en el año 1963. ^(4,5)



Ilustración: Escultura en recuerdo a las víctimas de la talidomida en Trafalgar Square, Londres.

Sin embargo, es destacable la tan diferente situación que se dio en Estados Unidos. En este país la talidomida no fue comercializada, gracias principalmente al escepticismo de la Dra. Frances Kelsey que trabajaba en la *Food and Drug Administration* (FDA). La Dra. Kelsey dudaba de la seguridad del fármaco, particularmente por la neuropatía periférica que había sido descrita tras la exposición a la talidomida en algunos pacientes en Europa. Sin duda así evitó que el efecto teratógeno de la talidomida tuviera consecuencias en Estados Unidos. ⁽⁶⁾

Este hecho ha marcado un antes y un después, tanto en la industria farmacológica, como en la salud pública, ya que supone el surgimiento de la farmacovigilancia como medida preventiva para evitar que acontecimientos de este alcance se volvieran a dar.

A pesar de todo, a lo largo de los últimos años se observa un crecimiento en las investigaciones llevadas a cabo acerca de la talidomida, tal y como se muestra en el trabajo publicado por Kim et al., en el año 2011, en el cual queda reflejado cómo ha aumentado el número de búsquedas en la base de datos Pubmed que contienen como palabra clave talidomida. ⁽⁶⁾

Este proyecto, por tanto, se plantea por el resurgimiento en los últimos años de la investigación de la talidomida, ya que han sido descritos efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y antiangiogénicos acerca de este fármaco, lo cual abre posibilidades para el tratamiento de diferentes patologías.

II.1 Efectos teratogénos de la talidomida: Posibles mecanismos implicados.

Como se ha indicado la talidomida es un potente teratógeno en humanos, lo que fue la causa de su retirada del mercado. El riesgo de sufrir muerte intrauterina o defectos congénitos graves, especialmente focomelia es extremadamente alto. Por ello la talidomida no debe ser utilizada en mujeres y hombres en edad fértil, a menos que cumplan con todas las condiciones del programa de Prevención de Embarazo de Thalidomide Celgene.

La talidomida actúa en un periodo sensible de desarrollo embrionario, es decir causa daño al embrión en un periodo crítico de desarrollo, entre los 20-36 días post-concepción, o entre los 34-50 días tras la última menstruación. Este denominado “periodo crítico” se ha determinado en función de dos datos, el periodo de exposición al fármaco, y las dosis del medicamento ingeridas. A partir de esto se ha establecido una correlación entre el periodo de exposición a la talidomida y las anomalías en los embriones, para así determinar el momento de la gestación en el que mayor daño se produce al embrión. ^(4,5)

La exposición a la talidomida en los primeros días del periodo sensible, entre los 20- 24 días post-concepción, afectan a las orejas y ojos, seguido por los miembros superiores entre los días 24 y 31, y los miembros inferiores entre los días 27 y 33 post-concepción. Al mismo tiempo que las características focomelias se han descrito numerosas malformaciones producidas por la talidomida: alteraciones musculoesqueléticas en la cara, ausencia de aurículas cardiacas y otras cardiopatías congénitas; malformaciones oftálmicas, desde la pérdida de visión hasta la ceguera; anomalías auditivas hasta la sordera, y alteraciones multiorgánicas, especialmente renales y digestivas. ^(3,4,6)

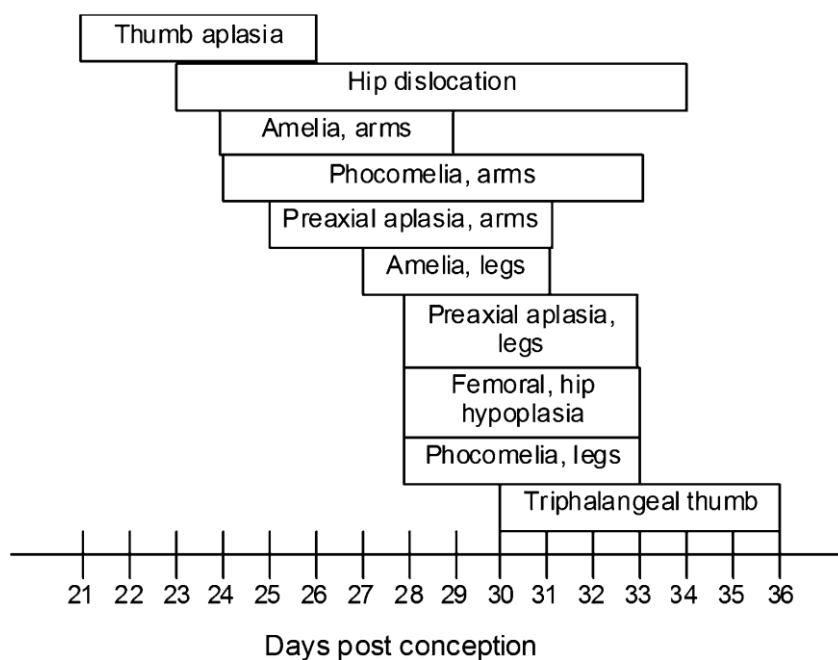


Figura: Periodo crítico para sufrir embriopatía durante el desarrollo embrionario. Tomado de: *Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease* (Kim et al). ⁽⁶⁾

El periodo sensible coincide con un momento muy rápido de desarrollo embrionario, ocurriendo muchas divisiones celulares, organogénesis...; por consiguiente, la talidomida, usada para aliviar las náuseas y vómitos de las mujeres gestantes (que normalmente suelen darse a partir de las cuatro semanas) coincide con una gran actividad en el desarrollo del embrión, coincidencia que agrandó la tragedia de la talidomida. ⁽⁴⁾

La FDA ha ordenado un programa estricto de vigilancia para prevenir que las mujeres embarazadas puedan disponer de talidomida. La corporación *Celgene* ha desarrollado un programa denominado *Thalidomide Education and Prescribing Safety* (STEPS); este programa requiere que los médicos que prescriben talidomida se inscriban al mismo, así como que los pacientes cumplan con las medidas anticonceptivas de manera obligatoria. ⁽⁶⁾

La talidomida es un derivado del ácido glutámico con un centro quiral que es formulado como una mezcla racémica, es decir, existen dos enantiómeros de la molécula: la S-Talidomida y la R-Talidomida. Mientras que la R-Talidomida es la que produce el efecto sedante buscado como hipnótico, se sabe que la S-Talidomida, según recientes investigaciones, produce la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) en las células mononucleares de la sangre, y por tanto es responsable del efecto teratogénico del mismo. Bajo condiciones fisiológicas los enantiómeros de la talidomida se interconvierten el uno en el otro, por tanto, aunque únicamente se ingiera la S-Talidomida o la R-Talidomida, ambos pueden encontrarse a nivel plasmático. ^(2,3)

Thalidomide

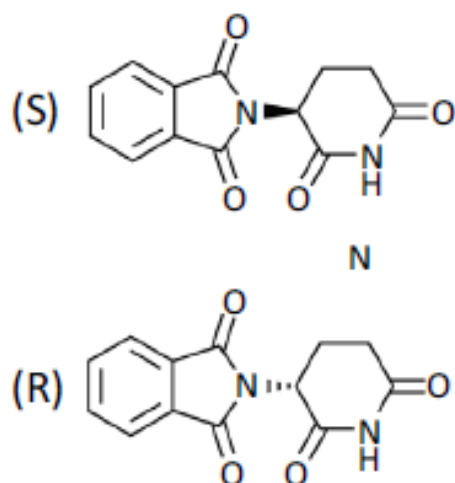


Figura: Enantiómeros de la talidomida.

Se demostró por primera vez el efecto antiangiogénico de la talidomida en 1994 en un estudio llevado a cabo por D'Amato et al, en el cual se observó la destrucción de la vascularización angiogénica en la córnea de ratas inducida por la proteína del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Este descubrimiento llevó al indicio de que la teratogeneidad de la talidomida era causa de su afectación a los vasos sanguíneos. Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de este fármaco, numerosas investigaciones revelan que la talidomida parece operar mediante mecanismos antiinflamatorios y antiangiogénicos, lo cual ha sugerido nuevas indicaciones terapéuticas para este fármaco y ha desencadenado múltiples ensayos clínicos. ^(4,7) Así, las propiedades mencionadas se han tomado como base para el tratamiento de la lepra y el mieloma múltiple. También se ha investigado como terapia en varias patologías neoplásicas o inmunológicas como el linfoma de Hodgkin, síndrome mielodisplásico, la enfermedad de injerto contra huésped, la enfermedad de Behçet, lupus eritematoso, artritis reumatoide, o el síndrome de emaciación por SIDA. ^(6,8)

Los posible mecanismos por los cuales la talidomida puede actuar en estos cuadros son los siguientes: en primer lugar tiene efecto proapoptótico y antiproliferativo, por lo que frena el desarrollo de las células tumorales en la fase G1 del crecimiento celular, debido a la detención del efecto antiapoptótico de la familia BCL-2, el antagonismo de la señalización del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), y la inhibición de la producción de interleucina-6 (IL-6); en segundo lugar, la talidomida disminuye la unión entre las células y las células del estroma de la médula ósea. También disminuye la angiogénesis por inhibición de la producción de factores de crecimiento como la IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF), y el factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por último, se produce un aumento de la producción de citoquinas, como la interleucina-2 (IL-2) y el interferón, por parte de los linfocitos T, lo cual incrementa la citotoxicidad de los linfocitos linfocíticos naturales (células NK).^(9,10,11)

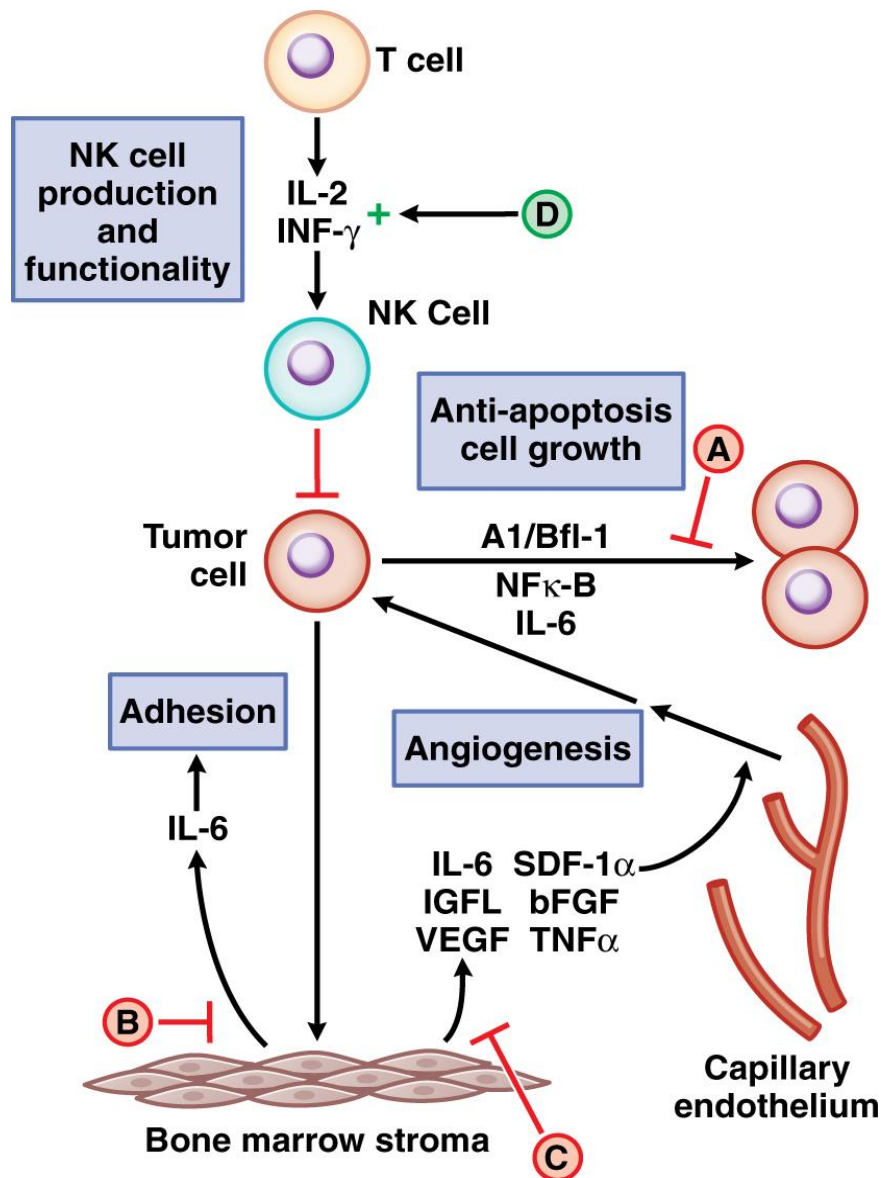


Figura: Esquema de los mecanismos de acción propuestos para la actividad antimieloma de la talidomida. Tomado de: *Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica.*⁽¹⁰⁾

II.2 Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple es un trastorno neoplásico de las células plasmáticas, que se caracteriza por la proliferación de estas células en la médula ósea, lo cual lleva a una transformación del microambiente de la misma. por la presencia de proteínas monoclonales en la sangre y orina, que también se asocia a la disfunción orgánica. La incidencia de mieloma múltiple es de 5.6 casos por cada 100.000 personas, y la edad media al diagnóstico es de aproximadamente 70 años. En una escala global, se estima que alrededor de 86.000 nuevos casos se dan cada año, lo que corresponde al 0.8% de todas las neoplasias diagnosticadas anualmente. Aproximadamente 63.000 personas mueren a causa de la enfermedad al año, lo que supone un 0.9% de todas las muertes por cáncer. Entre los cánceres hematológicos, la proporción de mieloma múltiple oscila entre el 15%-20%.

El mieloma múltiple surge de una proliferación premaligna asintomática de células plasmáticas monoclonales. Se considera comúnmente que el mieloma evoluciona desde una gammapatía monoclonal de significación indeterminada (MGUS), la cual progresa hasta el mieloma latente, y finalmente da lugar al mieloma múltiple sintomático. Varias anomalías genéticas que se dan en las células plasmáticas tumorales juegan un papel importante en la patogénesis del mieloma múltiple. Estas anomalías genéticas alteran la adhesión de moléculas a las células tumorales, así como la respuesta a los estímulos de crecimiento celular. ⁽¹²⁾

El criterio diagnóstico de mieloma múltiple requiere la presencia de una lesión orgánica o tisular relacionado con la neoplasia, y que sea definida por al menos una de las manifestaciones propias: anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas u osteoporosis, insuficiencia renal, hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes. ^(13,14) Las pruebas requeridas para el diagnóstico del mieloma múltiple incluyen, además de un estudio de la historia clínica del paciente y reconocimiento físico, pruebas de laboratorio (recuento de las células sanguíneas, análisis bioquímico, electroforesis por inmunofijación para confirmar las proteínas en orina y plasma), así como biopsia de médula ósea (inmunohistoquímica, citometría de flujo, citogenética, hibridación fluorescente in situ) y estudios por imágenes: radiografía ósea, que es la base para identificar el daño de deterioro a este nivel (cráneo, tórax, pelvis, fémur), gammagrafía, así como resonancia magnética y tomografía axial computarizada. La clasificación de la enfermedad en estadios, según el Sistema Internacional de Clasificación por Etapas, define tres grupos de riesgo en función de los niveles en plasma de albúmina y microglobulina beta-2. ⁽¹²⁾

Tratamiento

Históricamente los resultados terapéuticos en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple han sido pobres. Antes de la introducción de agentes alquilantes, la supervivencia media de los enfermos era inferior a 12 meses. Los primeros casos documentados de mieloma múltiple datan del año 1844, y obviamente, desde entonces se ha producido un importante progreso en el tratamiento. Un hecho determinante se dio con el hallazgo de la proteinuria de Bence-Jones, como un hecho común entre individuos que sufrían la misma patología. ⁽¹⁵⁾

El uretano fue uno de los primeros agentes en ser empleados para el tratamiento del mieloma múltiple. Se descubrió en 1947, y fue utilizado durante más de 15 años hasta que un ensayo aleatorizado realizado por Holland et al., en 1966, que comparaba el tratamiento de uretano con placebo demostró que no era efectivo. (Kyle et al) ⁽¹⁵⁾ Paralelamente, varios estudios mostraron que el melfalán y prednisona resultaban efectivos como tratamiento, y en 1969 se estableció la terapia de melfalán y prednisona (MP) como resultado de un estudio conducido ese mismo año por Alexanian et al., en el que el régimen de melfalán y prednisona, frente a melfalán como agente único, alargaba la supervivencia en más de 6 meses. ^(15,16)

En la década de los 60 se propusieron tratamientos quimioterápicos que combinaban varios agentes alquilantes (melfalán con ciclofosfamida y carmustina, o bien, melfalán con ciclofosfamida, carmustina y prednisona). *The mieloma trialist collaborative group* llevó a cabo un meta-análisis en el que comparaba la terapia de melfalán y prednisona frente a varias terapias que combinaban agentes quimioterápicos; los resultados observados mostraron una tasa de respuesta del 60% en la terapia con melfalán y prednisona, frente al 53% en las terapias con agentes quimioterápicos. Sin embargo, en este mismo estudio, las tasas de mortalidad entre ambos regímenes mostraban únicamente una diferencia del 1.5%, por lo que se concluyó que no existía una diferencia significativa entre las terapias. El mayor avance se produjo con la combinación de regímenes quimioterapéuticos a altas dosis juntos con el trasplante de células madre. Varios estudios demostraron una mejora en la supervivencia comparado con la quimioterapia convencional.

Ya en 1999, Sinhal et al., refirió que la talidomida era un agente activo en pacientes con RRMM. Desde entonces, los fármacos inmunomoduladores han sido estudiados como monoterapia o en combinación con otros agentes en todo el curso y desarrollo de la enfermedad: como terapia inicial en pacientes no tratados, como terapia de mantenimiento o como terapia de rescate. ^(15,17) A día de hoy, se cuenta principalmente con cuatro clases de agentes activos: los glucocorticoides, los agentes alquilantes, los inhibidores de la proteasoma y los IMiDs. Cómo combinar y secuenciar estos agentes,

cuándo iniciarlos como terapia y por cuánto tiempo son aspectos que se continúan investigando. ⁽¹⁸⁾

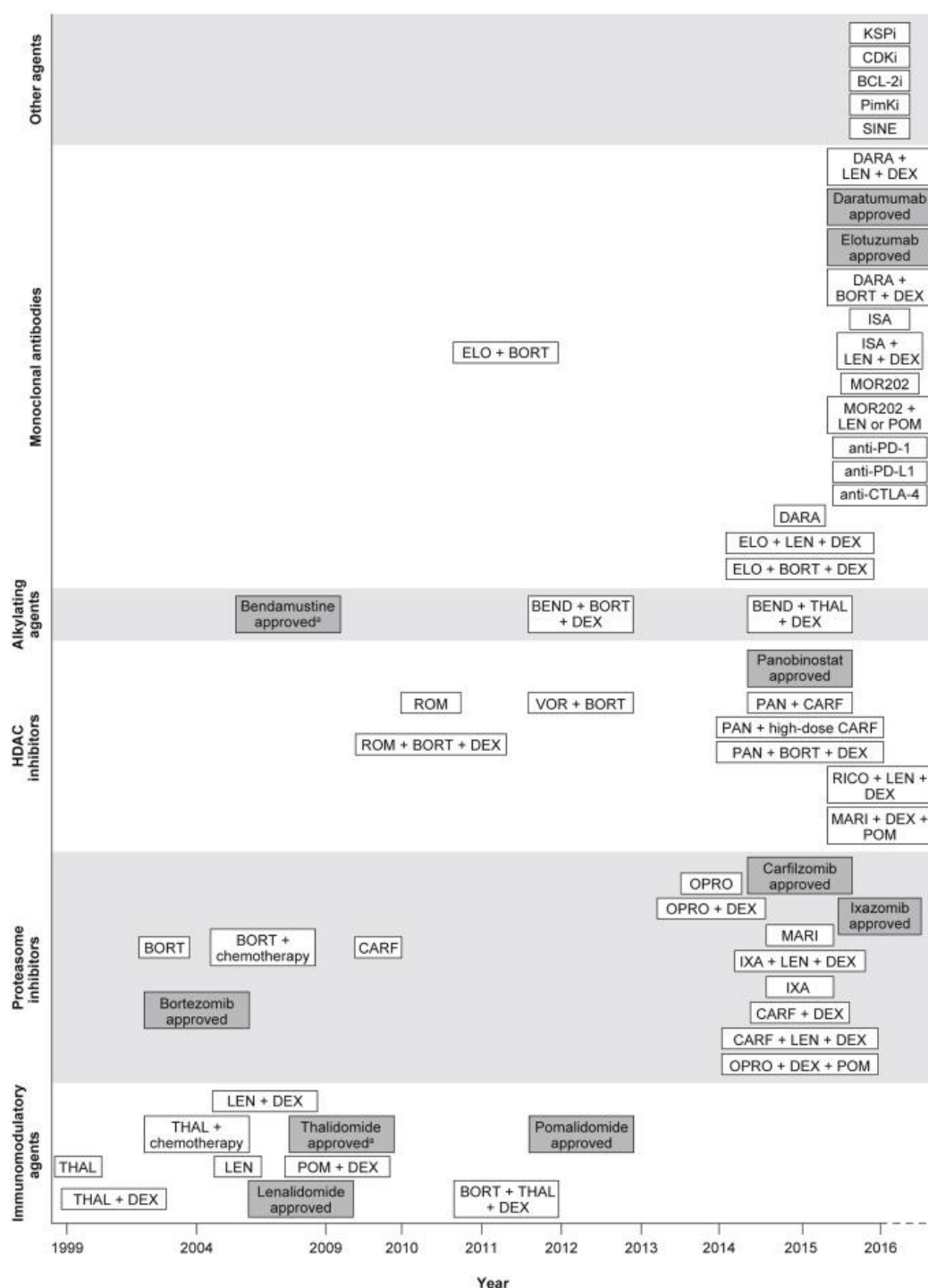


Figura: La evolución de las estrategias de tratamiento para los pacientes con RRMM. Tomado de: *How evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients?* (Sonneveld et al.,) ⁽¹⁹⁾

En la figura se muestra la publicación de ensayos clínicos determinantes y la aprobación de agentes para el tratamiento de RRMM en Europa. BCL-2i, B-cell lymphoma 2 inhibitor; BEND, bendamustina; BORT, bortezomib; CARF, carfilzomib; CDKi, quinasa dependiente de ciclina; CTLA-4, antígeno-4 asociado a linfocito T citotóxico; DARA, daratumumab; DEX, dexametasona; ELO, elotuzumab; HDAC, histona deacetilasa; ISA, isatuximab; IXA, ixazomib; KSP-i, kinesin spindle protein inhibitor (inhibidor de la proteína quinasa en el huso?); LEN, lenalidomida; MARI, marizomib; OPRO, oprozomib; PAN, panobinostat; PD-1, receptor de muerte programada 1; PD-L1, ligando de muerte programada 1; PIMKi, Inhibidor de la quianasa Pim; POM, pomalidomida; RICO, ricolinostat; ROM, romidepsin; SINE, inhibidor de exportación nuclear selectivo; THAL, talidomida; VOR, vorinostat.

III. OBJETIVOS

1. Evaluar el beneficio-riesgo de la aplicación de la talidomida y sus análogos en el tratamiento del mieloma múltiple.
2. Analizar los nuevos horizontes terapéuticos en los que se podría dar cabida a estos fármacos en función de las recientes investigaciones llevadas a cabo.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología se ha centrado en realizar una búsqueda bibliográfica en bases de datos contrastadas, revistas científicas, así como buscar información acerca de la legislación a nivel nacional, europea y americana de este medicamento.

Las bases de datos, revistas, artículos científicos o metaanálisis consultados han sido: *Pubmed*, base de datos de la *National Library of Medicine*; *Embase*, información biomédica y farmacológica de Elsevier; *BMJ Journal*, de información biomédica basada en la evidencia científica. Las revistas más consultadas han sido *The New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Leukemia*. Los grupos editoriales más frecuentes fueron Elsevier, Doyma y Science Direct.

Para obtener acceso a la mayoría de las bases de datos y revistas es necesario estar registrado. Gracias al acceso remoto de la red de la Universidad Autónoma de Madrid y los artículos que tiene en depósito en la biblioteca he podido acceder a esta información. De estas fuentes se ha obtenido tanto publicaciones actuales (he tratado de limitarme a los cinco años previos, es decir, de 2012 a 2017), como publicaciones anteriores para

obtener información acerca de los antecedentes históricos y los primeros estudios iniciales acerca de la talidomida y el mieloma múltiple.

Las palabras clave empleadas en los buscadores han sido principalmente: “*Thalidomide*”, “*Oncology*”, “*Multiple Myeloma*”, “*Lenalidomide*”, “*Pomalidomide*”, “*Treatment*”, combinados con los operadores booleanos “*AND*”, “*OR*”, “*NOT*”.

También se han consultado las fichas técnicas del medicamento, y agencias reguladoras para consultar la información legal acerca de los mismos, como la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), *Agencia Europea de Medicamentos* (EMA), y la *Food and Drug Administration* (FDA).

V. RESULTADOS

V.1 Cambio de paradigma: nuevos usos terapéuticos de la talidomida.

Hoy en día, y a pesar de la tragedia, ha resurgido el interés por la talidomida. Todo comenzó cuando en 1965, Sheskin, in dermatólogo israelí, utilizó la talidomida como sedante en un paciente que sufría de eritema nodoso leproso, una complicación de la lepra que origina la *Mycobacterium Leprae*. Este hecho inició al estudio del mecanismo de acción de la talidomida para nuevos objetivos terapéuticos. ⁽⁴⁾

Actualmente se sabe que la talidomida tiene propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas e inmunomoduladoras, por lo que es motivo de estudio e investigación como alternativa para el tratamiento de diferentes patologías. En 1998 su uso fue aprobado en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del eritema nodoso leproso, y más tarde en 2004 se aprobó para el tratamiento del mieloma múltiple en combinación con dexametasona. Sin embargo, no fue hasta 2013 que su uso fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). ⁽⁶⁾

Indicaciones

En la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la talidomida está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad mayor o igual a 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis. No

obstante, la FDA autorizó su uso también para el tratamiento del eritema nodoso leproso.
(20)

En su indicación para el mieloma múltiple, la talidomida no se usa como monoterapia, sino que está indicado como parte de terapias combinadas. Una terapia habitual en pacientes mayores de 65/70 años, no candidatos al trasplante autólogo hematopoyético con progenitores de sangre periférica (TASPE), es la que combina la talidomida con melfalán y prednisona (MPT). Por otro lado, en los últimos años se han llevado a cabo estudios que tratan de desarrollar una nueva línea de tratamiento incluyendo un cuarto agente, el bortezomib, en combinación con talidomida y dexametasona, que muestra eficacia como tratamiento tras un trasplante autólogo de células madre.^(2,20) Según la ficha técnica del medicamento, la dosis oral recomendada de talidomida es de 200 mg al día, en un máximo de 12 ciclos de 6 semanas de duración.

Actualmente, en Europa, la talidomida está considerada como un medicamento huérfano, siendo éste “aquel producto destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad grave o crónica que no afecte a más de cinco personas por cada 10.000 habitantes, que resulte probable que sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria y que los beneficios sean significativos para las personas afectadas por la enfermedad que se trate”.⁽²⁾ Sin embargo, de un tiempo a esta parte, por el descubrimiento de sus propiedades antiinflamatorias, antiangiogénicas e inmunorreguladoras, se están llevando a cabo estudios e investigaciones, que avalan su eficacia para el tratamiento de diversas patologías tales como la sarcoidosis, la úlcera aftosa en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, la estomatitis aftosa recurrente, la enfermedad de Beçet, el prurigo nodular y el prurigo actínico, la enfermedad injerto contra huésped, leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos.

Reacciones adversas

Gran parte de los pacientes tratados con talidomida pueden experimentar reacciones adversas, adicionales a los efectos teratogénicos ya descritos. Las reacciones adversas clínicamente importantes asociadas con el uso de talidomida en combinación con melfalán y prednisona o dexametasona incluyen: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, neuropatía periférica, reacciones cutáneas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, síncope bradicardia y mareos.⁽²⁰⁾

Sistema de clasificación de órganos	Todas las RAM
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuentes:</u> Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes:</u> Neutropenia Leucopenia Anemia Linfopenia Trombocitopenia
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes:</u> Estado confusional. Depresión
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes:</u> Neuropatía periférica Temblores Mareos Parestesia Disestesia Somnolencia <u>Frecuentes:</u> Falta de coordinación
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes:</u> Insuficiencia cardiaca Bradicardia
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Bronconeumopatía Disnea

Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes:</u> Estreñimiento <u>Frecuentes:</u> Vómitos Sequedad bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> Erupción cutánea tóxica <i>Rash</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	<u>Muy frecuentes:</u> Edema periférico <u>Frecuentes:</u> Pirexia Astenia Malestar

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) con talidomida en combinación con melfalán y prednisona. Tomado de: Ficha técnica de la talidomida. (20)

En esta tabla de la ficha técnica del medicamento, la frecuencia de las reacciones adversas se establece como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). De entre todas ellas, por su frecuencia y gravedad, destacan los trastornos de la sangre y el sistema linfático, los eventos tromboembólicos arteriales y venosos, la neuropatía periférica y la teratogenicidad ya mencionada anteriormente.

	n (% de pacientes)	
	MP (n=193)	MPT (n=124)
	Grados 3 y 4	
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leucopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Linfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
Trombocitopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

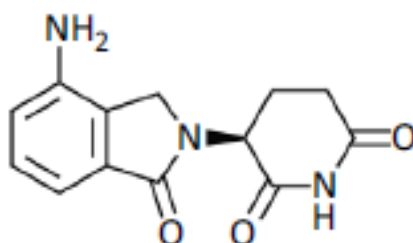
Tabla: Comparación de los trastornos hematológicos en combinaciones de melfalán + prednisona (MP) y melfalán + prednisona + talidomida (MPT) en el estudio IFM 99-06. Tomado de: Ficha técnica de la talidomida. ⁽²⁰⁾

Análogos de la talidomida

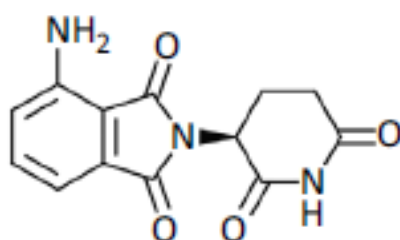
Paralelamente, se han sintetizado nuevos inmunomoduladores, derivados estructurales de la talidomida, como la lenalidomida y la pomalidomida. Se pretende con ello mejorar el efecto antiangiogénico e inmunomodulador de la talidomida, así como reducir la toxicidad del mismo.

Los ensayos clínicos con lenalidomida comenzaron en pacientes con mieloma múltiple en el año 2000, y poco después se continuaron en pacientes con síndrome mielodisplásico. En diciembre de 2005, la FDA autorizó la lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico. Al siguiente año lo aprobó para el tratamiento de recaídas de mieloma múltiple, en combinación con dexametasona, basándose en las evidencias de ensayos clínicos aleatorizados en fase 3 de Dimopoulos et al. y Weber et al ^(21,22). Estos estudios muestran que tal tratamiento puede dar lugar a un significativo aumento tanto de una supervivencia libre de enfermedad como de una supervivencia global. Estudios adicionales reflejan que la lenalidomida tiene un efecto prometedor en la leucemia linfocítica crónica, la mielofibrosis idiopática crónica y el linfoma No Hodgkin.

Lenalidomide



Pomalidomide



Ensayos clínicos con talidomida

En diversos estudios se ha observado una tasa de respuesta global a la talidomida de al menos un 30% de los pacientes de mieloma múltiple. Pero a pesar de la evidencia de la eficacia de la talidomida en individuos con mieloma múltiple en recaída o refractario (RRMM), en otros ensayos en los que se trataba de demostrar la eficacia de la talidomida como agente único, no se logró alcanzar el objetivo, por lo que no está indicado como monoterapia. ⁽¹⁹⁾

En un ensayo aleatorizado (Kropff et al) ⁽²³⁾ cuyo objetivo era comparar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en pacientes con RRMM tratados con diferentes dosis de talidomida (100, 200, o 400 mg/día) frente a los pacientes tratados con dexametasona, se observó que la terapia con talidomida, a cualquier dosis, reducía considerablemente la progresión de la enfermedad en pacientes que habían recibido hasta tres líneas de tratamiento previas.

En el ensayo de Garderet et al., se compara la seguridad y eficacia de la terapia que combina bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) frente a la terapia que combina únicamente la talidomida y dexametasona (TD) en pacientes con una recaída o progresión de la enfermedad tras haber recibido trasplante de células madre. El objetivo principal del estudio se fijó en el tiempo hasta la progresión, que mostró ser significativamente mayor en la terapia con VTD que con TD (19.5 meses frente a 13.8 meses). Por otro lado, la respuesta completa al tratamiento también fue mayor en la triple terapia que con TD, siendo un 45% con VTD frente a un 21% con TD. También la supervivencia global a los 24 meses tras haber iniciado el tratamiento correspondiente mostró mejores resultados a favor de la terapia VTD del 71% frente al 65% con la doble terapia TD. Sin embargo, en contraposición, se observó que, entre los efectos adversos, tales como la neuropatía periférica y la trombocitopenia, eran más frecuentes entre los pacientes tratados con la triple terapia VTD. ⁽²⁴⁾

Table 4. Grade 3 to 4 Adverse Events in Patients Receiving VTD or TD					
Adverse Event	VTD (n = 133)		TD (n = 129)		P
	Total	Grade 3 to 4 (%)	Total	Grade 3 to 4 (%)	
Peripheral neuropathy					
Grade 3	38	29	16	12	.001
Grade 4	3	2	2	2	.676
Infection	18	14	9	7	.08
Thrombocytopenia	22	17	9	7	.016
Neutropenia	15	11	21	16	.239
Anemia	10	8	6	5	.332
Thromboembolism	8	6	7	5	.837
Herpes zoster	1	1	0	0	.323
Gastrointestinal	1	1	1	1	.982
Cardiac	2	2	1	1	.579
Constipation	9	7	7	5	.650
Fatigue	10	8	4	3	.111
Abbreviations: TD, thalidomide-dexamethasone; VTD, bortezomib-thalidomide-dexamethasone.					

Tabla: Se muestra los efectos adversos entre los pacientes que reciben VTD frente a TD. Tomado de: *Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation.* ⁽²⁴⁾

Kagoya et al., en un meta-análisis de varios ensayos aleatorizados, ha estudiado la terapia de mantenimiento con talidomida frente a regímenes que optan por otros agentes, en pacientes con mieloma múltiple tras haber recibido quimioterapia de inducción. La terapia con talidomida mejoró la PFS (p de 0.01), pero en contraposición se mostró una mayor incidencia en efectos adversos como trombosis venosa (p de 0.05) y neuropatía periférica (p de 0.01). En cuanto a la OS, se mostró una importante mejoría en un subgrupo de estudios que empleaban corticosteroides junto a la talidomida, con una p de 0.02. ⁽²⁵⁾

Por otro lado, en el estudio de Huang et al., se pretende comparar la eficiencia y seguridad de la terapia dual que combina bortezomib con talidomida, frente a regímenes individuales basados en bortezomib o talidomida como agentes únicos, como tratamiento de inducción en pacientes que no han sido tratados previamente. Uno de los principales objetivos del estudio es comparar la frecuencia y gravedad de los efectos adversos en las diferentes terapias. En cuanto a ello, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas terapias propuestas, relativas a la incidencia de la neuropatía periférica y la trombosis venosa profunda, obteniendo una p de 0.2 y 0.4 respectivamente. Sin embargo, los resultados obtenidos referentes a la ORR, mejoraron con la terapia que combina bortezomib y talidomida (p de 0.002). ⁽²⁶⁾

Sin embargo, Lau et al., ensayó con pacientes con RRMM a bortezomib y lenalidomida. Propuso una terapia que combina bendamustina, talidomida y dexametasona (BTD), logrando una PFS y OS de 4 meses y 7.2 meses respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron hematológicos: anemia (34.8%), neutropenia (69.6%) y trombocitopenia (43.5%); entre los efectos adversos no hematológicos destacan las infecciones en un 30.4%. ⁽²⁷⁾

Lenalidomida

En 2006 se publicaron los datos de un ensayo clínico aleatorizado en el que se empleaba la lenalidomida en paciente con RRMM. La OOR fue del 25%, mientras que la supervivencia global media fue de 27 a 28 meses en aquellos pacientes que recibieron lenalidomida como monoterapia. También se observaron respuestas en aquellos individuos que habían recibido otras líneas de tratamiento previas: se advirtió una respuesta del 76% en pacientes previamente tratados con talidomida, y de un 18% en aquellos tratados con bortezomib, indicando que la lenalidomida puede superar la resistencia a drogas de la misma clase. Tras haber observado la eficacia de la lenalidomida como agente único en pacientes con RRMM, se llevaron a cabo demás estudios en los que se trataba de probar la eficacia de la combinación entre la lenalidomida y la dexametasona en pacientes previamente tratados. Los resultados de los diferentes ensayos llevaron a la aprobación en 2007 de la lenalidomida en Europa para su uso en combinación con dexametasona para pacientes que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa. Más tarde, en 2015, la lenalidomida fue aprobada en Europa como tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple. ^(19,28)

En un estudio aleatorizado ⁽²⁹⁾ (Palumbo et al.), se trataba de comparar la terapia de inducción basada en melfalán, prednisona y lenalidomida, seguida de lenalidomida como terapia de mantenimiento (MPR-R), frente a regímenes basados en melfalán, prednisona y lenalidomida (MPR), o bien, melfalán y prednisona (MP) como terapia de inducción, seguidos en ambos casos con placebo como terapia de mantenimiento. Se realizó en pacientes mayores de 65 años con MM recién diagnosticados. Siendo el objetivo principal del estudio valorar la supervivencia libre de progresión (PFS) en cada uno de los regímenes, se observó que la terapia que utilizaba MPR-R prolongó la PFS en pacientes recién diagnosticados no aptos para trasplante. Los datos obtenidos mostraron una PFS de 31 meses de media en pacientes tratados con MPR-R, mientras que para la terapia MPR la supervivencia fue de 14 meses de media, y de 13 meses para MP. En un análisis específico que valoraba la terapia de mantenimiento, se comprobó que la lenalidomida aumentó la PFS en 26 meses, mientras que el placebo en 7 meses. También se confirmó que el mayor beneficio de la terapia MPR-R se obtuvo en pacientes entre los 65 y 75 años de edad.

Por otro lado, en el estudio de Attal *et al.*, llevado a cabo en individuos menores de 65 años con mieloma múltiple libre de progresión tras haber recibido un trasplante de células madre, se planteó bien una terapia de mantenimiento con lenalidomida, o bien, con placebo, siendo el objetivo principal del estudio valorar PFS. Se observó que la lenalidomida como mantenimiento prolongó la PFS en 41 meses frente a los 23 meses de la terapia con placebo. Sin embargo, también se destacó que la supervivencia global, pasados 4 años del inicio de cada uno de los tratamientos, fue muy similar en ambos grupos de estudio ⁽³⁰⁾. Los efectos adversos más frecuentes fueron a nivel hematológico, siendo un 58% relacionados con la terapia de lenalidomida y un 22% para el tratamiento con placebo; así también, las complicaciones tromboembólicas mayores en el grupo de la lenalidomida (6% versus 2%). En cuanto a la incidencia de la neuropatía periférica, se advirtió que en ambos grupos de estudio presentaba un porcentaje de alrededor del 1%. Igualmente se percibió un aumento en la incidencia de la leucemia mieloblástica aguda y del síndrome mielodisplásico, secundarios al tratamiento con lenalidomida.

Mateos *et al.*, planteó un ensayo donde se establecían dos grupos de terapia, para valorar la respuesta de los pacientes con mieloma múltiple de progresión lenta y asintomáticos. El primero basado en un régimen de lenalidomida y dexametasona, mientras que el segundo grupo mantenía en observación. Se observó que el tratamiento inicial con lenalidomida y dexametasona retrasa el progreso hasta la activación de la enfermedad y aumenta la supervivencia global. El 76% del grupo de observación desarrolló la sintomatología de la enfermedad, frente al 23% del grupo en tratamiento con lenalidomida y dexametasona. ⁽³¹⁾

En otro ensayo, se planteó de manera similar, el tratamiento con lenalidomida y dexametasona frente a la terapia basada en melfalán, prednisona y talidomida (MPT) para valorar la supervivencia libre de enfermedad (PFS). Los datos obtenidos mostraron una PFS de 21.2 meses para la terapia con MPT, de 20.7 meses para el tratamiento de lenalidomida y dexametasona administrado durante 18 ciclos, y de 25.5 meses para el tratamiento continuado de lenalidomida junto con dexametasona. ⁽³²⁾

Recientemente, se han publicado diferentes ensayos en los que se investiga como tratamiento con una terapia basada en, tres agentes distintos: un inhibidor de la proteasoma, la talidomida o análogo, y un corticoide ^(33,34). Siguiendo esta línea de investigación para evaluar la PFS, Stewart *et al.*, comparó un grupo de tratamiento con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, frente a un grupo control tratado únicamente con lenalidomida y dexametasona. Se comprobó que, la triple terapia mejoró la PFS una media de 26.3 meses versus los 17.6 meses de la terapia dual con lenalidomida y dexametasona. Sin embargo, se comprobó que entre algunos efectos adversos también había mayor prevalencia en el grupo de carfilzomib. ⁽³³⁾

En estudios siguientes, se obtuvieron resultados similares. Al evaluar la PFS entre dos terapias: ixazomib, lenalidomida y dexametasona, frente a lenalidomida, dexametasona y placebo (Moreau et al) ⁽³⁴⁾, se obtuvo una PFS de 20.6 meses en el grupo de ixazomib, y de 14.6 meses en el grupo de placebo. En el mismo estudio, se refirió un 31% de pacientes con trombocitopenia secundaria al tratamiento en el grupo ixazomib, frente al 16% en el grupo placebo. La neuropatía periférica fue ligeramente mayor en la terapia con ixazomib (27% frente a 22%). Sin embargo, no se percibieron diferencias entre los dos tratamientos en los casos de arritmias, hipertensión, fallo cardíaco, o infarto de miocardio.

También se estudió la PFS en un ensayo conducido por Dimopoulos et al., en el que se trataba de investigar el efecto de la triple terapia con lenalidomida, dexametasona y daratumumab (grupo daratumumab) frente al régimen dual con lenalidomida y dexametasona (grupo control), en pacientes que hubieran recibido líneas de tratamiento previas. Los resultados obtenidos mostraron una tasa de PFS del 85.7% en el grupo de daratumumab frente al 63.2% en el grupo con lenalidomida y dexametasona únicamente. En cuanto a los efectos adversos se observó con una frecuencia del 10% o más en el grupo daratumumab versus el grupo control la neutropenia, diarrea, infección respiratoria, y tos. La trombosis venosa profunda se dio en un 1.8% y 3.9% en el grupo daratumumab y control respectivamente. ⁽³⁵⁾

Pomalidomida

La pomalidomida es otro derivado de la talidomida, y se investigó por primera vez en 2009. En este estudio de Lacy et al., se proponía la terapia con pomalidomida y dexametasona a dosis bajas en pacientes con RRMM. La ORR alcanzó el 63% en pacientes que recibieron este tratamiento. Más aún, este porcentaje de respuesta se mantuvo independientemente de si los pacientes habían recibido otras líneas de tratamiento anteriores con talidomida, lenalidomida o bortezomib. Los resultados obtenidos en este estudio, llevaron en 2013 a la aprobación en Europa de la pomalidomida y la dexametasona a dosis bajas para el tratamiento de pacientes con RRMM que hubieran recibido como mínimo dos tratamientos previos, incluyendo bortezomib y lenalidomida, y que hubieran demostrado una progresión de la enfermedad. ^(19,36,37,38)

De la misma manera en 2013 se publicó un ensayo de San Miguel et al., en el que se compara la eficacia de la terapia con pomalidomida junto con dexametasona, bien a dosis bajas o altas. Se halló que la PFS en el grupo de pomalidomida y dexametasona a dosis bajas fue de 4 meses frente a los 1.9 meses del grupo de terapia de pomalidomida y dexametasona a dosis altas. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos, siendo los más frecuentes la anemia, y trombocitopenia; sin embargo, en el caso de la neutropenia se observó una diferencia importante, con un porcentaje del 51% en el

grupo con dexametasona a dosis bajas versus el 21% en el grupo con dexametasona a dosis altas.⁽³⁹⁾ Asimismo, en el ensayo de Richardson et al., en 2017, se trataba de valorar la PFS de la terapia basada en pomalidomida y dexametasona a dosis bajas frente al tratamiento con pomalidomida como agente único. Los resultados mostraron un a PFS de 4.2 meses para el grupo con dexametasona y de 2.7 meses para el grupo con pomalidomida, siendo la ORR del 33% y del 18% respectivamente. Por tanto, los resultados se mantuvieron en la línea de los ensayos anteriormente publicados.⁽⁴⁰⁾

Por otro lado, en varios ensayos se trata de estudiar el efecto de la terapia habitual con pomalidomida y dexametasona junto con inhibidores de la proteasoma. Shah et al., ha llevado a cabo ensayos clínicos siguiendo esta línea de investigación. En un estudio que se realizó con cafilzomib, pomalidomida y dexametasona (CPD) se obtuvo una PFS de 7.2 meses y una OS de 20.6 meses. Se observó que más del 6MM0% de los pacientes sufrieron efectos adversos a nivel hematológico. Otros de los efectos adversos que se dieron con mayor frecuencia fueron la fatiga, y una alteración de los niveles de creatinina.⁽⁴¹⁾

En otro caso, Baz et al., trató de investigar la ORR y PFS en pacientes con RRMM, bien con una terapia con pomalidomida, dexametasona y ciclofosfamida, o bien, con un régimen con pomalidomida y dexametasona únicamente. Los resultados mostraron una ORR del 64.7% y PFS de 9.5 meses para la terapia con ciclofosfamida, frente a una ORR del 38.9% y PFS de 4.4 meses para la terapia con pomalidomida y dexametasona.⁽⁴²⁾

VI. DISCUSIÓN

Debido a la heterogeneidad entre los distintos pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, no existe a día de hoy un abordaje unificado para el tratamiento de esta patología. Muchos factores han de ser considerados para determinar el régimen de tratamiento de un paciente, lo cual abarca, el objetivo general del tratamiento (incluyendo el control de la enfermedad, el aumento de la supervivencia, y maximizar el bienestar del paciente), la edad, el tiempo de recaída, la eficacia y tolerancia a terapias previas, y las preferencias del paciente.^(14,43,44) Según las guías de práctica clínica, a día de hoy, no se recomienda el inicio inmediato del tratamiento en pacientes con mieloma latente, aunque se fomenta la elaboración de más ensayos clínicos para su estudio. En cuanto al mieloma múltiple y RRMM, se han propuesto diversas líneas de tratamiento como las que se reflejan en la tabla.

Table 6. Major treatment regimens in multiple myeloma

Regimen	Usual dosing schedule
Front-line:	
Bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) [11]	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneously days 1, 8, 15, 22; melphalan 9 mg/m ² orally days 1–4; prednisone 60 mg/m ² oral days 1–4; repeated every 35 days
Lenalidomide/low-dose dexamethasone (Rd) [12]	Lenalidomide 25 mg orally days 1–21 every 28 days; dexamethasone 40 mg orally days 1, 8, 15, 22 every 28 days; repeated every 4 weeks
Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) [13]	Melphalan 0.25 mg/kg orally days 1–4 (use 0.20 mg/kg/day orally days 1–4 in patients over the age of 75); prednisone 2 mg/kg orally days 1–4; thalidomide 100–200 mg orally days 1–28 (use 100 mg dose in patients > 75); repeated every 6 weeks
Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone (VCD) [14]	Cyclophosphamide 300 mg/m ² orally days 1, 8, 15 and 22; bortezomib 1.3 mg/m ² i.v. on days 1, 8, 15, 22; dexamethasone 40 mg orally on days 1, 8, 15, 22; repeated every 4 weeks
Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (VTD) [14]	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneously days 1, 8, 15, 22; thalidomide 100–200 mg orally days 1–21; dexamethasone 20 mg on day of and day after bortezomib (or 40 mg days 1, 8, 15, 22); repeated every 4 weeks × four cycles as pre-transplant induction therapy
Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) [14]	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneously days 1, 8, 15; lenalidomide 25 mg orally days 1–14; dexamethasone 20 mg on day of and day after bortezomib (or 40 mg days 1, 8, 15, 22); repeated every 3 weeks
Relapse/refractory disease:	
Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone KRd [24, 32]	Carfilzomib 20 mg/m ² (cycle 1) and 27 mg/m ² (subsequent cycles) i.v. on days 1, 2, 8, 9, 15, 16; lenalidomide 25 mg orally days 1–21; dexamethasone 20 mg on day of and day after bortezomib (or 40 mg days 1, 8, 15, 22); repeated every 4 weeks
Bortezomib/dexamethasone/panobinostat (VD-Pano) [31]	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneously days 1, 8, 15, 22; dexamethasone 20 mg on day of and day after bortezomib; panobinostat 20 mg orally days 1, 3, 5 week 1 and 2; repeated every 3 weeks (cycles 1–8)
Carfilzomib/dexamethasone (Kd) [33]	Carfilzomib 56 mg/m ² i.v. days 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m ² days 1, 2, cycle 1 only); dexamethasone 20 mg days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23; 28-day cycles
Lenalidomide/dexamethasone/elotuzumab (Rd-Elo) [34]	Lenalidomide 25 mg orally days 1–21; dexamethasone 40 mg weekly; elotuzumab 10 mg/kg i.v. weekly cycle 1 and 2, every other week cycles 3p; repeated every 28 days
Lenalidomide/dexamethasone/ixazomib (IRd) [35]	Lenalidomide 25 mg orally days 1–21; dexamethasone orally 40 mg days 1, 8, 15, 22; ixazomib 4 mg orally days 1, 8, 15; repeated every 28 days
Bortezomib/dexamethasone/daratumumab (DvD) [38]	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneously days 1, 4, 8, 11 (cycles 1–8); dexamethasone 20 mg orally days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (cycles 1–8); daratumumab 16 mg/kg i.v. every week (cycles 1–3), every 3 weeks (cycles 4–8), every 4 weeks (cycles 9p); cycles 1–8: repeated every 21 days; cycles 9p: repeated every 28 days
Lenalidomide/dexamethasone/daratumumab (DRd) [39]	Lenalidomide 25 mg orally days 1–21; dexamethasone 40 mg orally weekly; daratumumab 16 mg/kg i.v. weekly (cycles 1–2), every other week (cycles 3–6), q4w (cycles 7p); cycles: 28 days

Tabla: Grandes terapias propuestas en el mieloma múltiple. Tomado de: *Multiple myeloma; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.⁽¹³⁾

Tampoco se ha obtenido evidencia suficiente relativas a las terapias de consolidación, por lo que se continúa investigando. Por otro lado, se ha obtenido mejores resultados en las terapias de mantenimiento propuestas, lo que ha llevado a que en febrero de este mismo año la EMA aprobase el uso de la lenalidomida como monoterapia de mantenimiento en pacientes adultos con mieloma múltiple que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.^(13,14)

Como se ha visto, las posibilidades terapéuticas para pacientes con mieloma múltiple han aumentado de manera dramática durante los últimos años, especialmente con la introducción de nuevos agentes como la talidomida y análogos, que han permitido aumentar las tasas de supervivencia. Por lo cual, conforme aumenta la esperanza de vida

en los pacientes con mieloma múltiple, se debe tratar de mantener la calidad de vida de los mismos.

Para ello es crucial conocer los efectos adversos secundarios a la terapia, así como su manejo y prevención. Los principales efectos adversos asociados a la talidomida y análogos que se han observado en los ensayos clínicos, incluyen la neuropatía periférica (más frecuente en la talidomida), tromboembolismo venoso, mielosupresión (más frecuente en el tratamiento con lenalidomida y pomalidomida), somnolencia, estreñimiento y depresión.

Para el manejo del tromboembolismo venoso se recomienda la trombopprofilaxis. Las heparinas de bajo peso molecular, warfarina, y aspirina a dosis bajas son los fármacos empleados para la terapia anticoagulante. La trombopprofilaxis se debe administrar de acuerdo a la presencia de factores de riesgo tales como, la edad, obesidad, antecedentes de tromboembolismo, presencia de catéter venoso central, el tratamiento con dexametasona a altas dosis, antraciclinas o poliquimioterapia. ⁽⁴⁵⁾

La neuropatía periférica es el efecto adverso más notable asociado al tratamiento con talidomida. Los síntomas habituales de la neuropatía incluyen: parestesias, disestesia, coordinación anormal o debilidad. Se recomienda someter a los pacientes a reconocimientos clínicos y neurológicos antes de iniciar el tratamiento con talidomida, además de realizar un seguimiento periódico durante el tratamiento. Es importante observar que la neuropatía periférica es acumulativa y dosis-dependiente. La supervisión de los signos y síntomas durante la terapia debe asegurar una identificación rápida y así poder tomar las medidas necesarias para su manejo, el cual consta en reducir la dosis pautada, o bien suspender el tratamiento. ^(46,47,48)

La mielosupresión asociada principalmente a la lenalidomida y pomalidomida, también requiere una rápida identificación y manejo con el fin de evitar posibles complicaciones. Ante un recuento bajo plaquetas, neutrófilos y eritrocitos, la respuesta consistirá en interrumpir el tratamiento, o bien reducir las dosis. ^(43,45)

VII. CONCLUSIONES

De todo lo expuesto se puede concluir que a pesar de la tragedia que supuso la talidomida, hoy en día se trata de un fármaco que ha resurgido y presenta posibilidades en diferentes ámbitos de la medicina. Tras considerarse por muchos años un fármaco maldito, el descubrimiento de sus efectos antiinflamatorios y antiangiogénicos ha generado interés

no solo en lograr entender el mecanismo de acción de la talidomida, sino también en sus posibles aplicaciones en el tratamiento de neoplasias y trastornos inflamatorios, para así poder establecer nuevos horizontes terapéuticos. Actualmente, tanto la talidomida como la lenalidomida y pomalidomida están autorizados por la EMA únicamente como politerapia para el tratamiento del mieloma múltiple mostrando buenos resultados.

Los efectos adversos asociados a estos agentes como la neuropatía periférica, la mielodisplasia, o tromboembolismo venoso, son manejables con una profilaxis y seguimiento adecuados. Por otro lado, también se cuenta con el programa STEPS propuesto por la corporación *Celgene* que impone medidas anticonceptivas en mujeres y hombres en tratamiento con talidomida. Así, el fármaco que supuso uno de los episodios más trágicos de la medicina cuenta con unas expectativas prometedoras.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. *An Pediatría*. 2013;78(5):283–7.
2. Romaguera C. Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad . Análisis desde la perspectiva legal y ética . 2012;43. Available from: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/32366/1/Romaguera_TFG_2012.pdf
3. Vázquez S. La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización. *Principado Astur*. 2009;I:34–7.
4. Vargesson N. Thalidomide Embryopathy: An Enigmatic Challenge. *ISRN Dev Biol*. 2013;2013:1–18.
5. Martínez-Frías ML. Talidomida: 50 años después. Vol. 139, *Medicina Clinica*. 2012. p. 25–32.
6. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci*. 2011;122(1):1–6.
7. D’Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91(9):4082–5.
8. Morgan GJ, Davies FE. Role of thalidomide in the treatment of patients with multiple myeloma. Vol. 88, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2013. p. S14–22.
9. Xu M, Hou Y, Sheng L, Peng J. Therapeutic effects of thalidomide in hematologic disorders: a review. *Front Med*. 2013;7(3):290–300.
10. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. méjico: Mc Graw Hill; 2012. 1740-1742.
11. Huang YT, Hsu CW, Chiu TH. Thalidomide and its analogs as anticancer agents. Vol. 20, *Tzu Chi Medical Journal*. 2008. p. 188–95.
12. Antonio P, Kenneth A. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046–60.
13. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Incidence and epidemiology. 2017;1–11.
14. Bird JM, Owen RG, D’Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):32–75.
15. Kyle RA, Steensma DP. History of Multiple Myeloma. In: *Multiple Myeloma*. 2011. p. 3–23.

16. Alexanian R, Haut A, Khan A. Treatment for Multiple Myeloma. Combination therapy with different melphalan dose regimens. *Jama*. 1969;208:1680–5.
17. Sinhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341:1565–71.
18. Bergsagel Leif P. Where we were, where we are, where we are going: Progress in Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol*. 2014;199–203.
19. Sonneveld P, De Wit E, Moreau P. How have evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112(February):153–70.
20. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto . Talidomida. 2014;1–41. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
21. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 2007;2123–32.
22. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133–42.
23. Kropff M, Baylon HG, Hillengass J, Roba T, Hajek R, Liebisch P, et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: Results from optimum, a randomized trial. *Haematologica*. 2012;97(5):784–90.
24. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide- dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the chronic leukemia working party of the European Group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2475–82.
25. Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: Meta-analysis. *Leuk Res*. 2012;36(8):1016–21.
26. Huang H, Zhou L, Peng L, Fu W, Zhang C, Hou J. Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res*. 2014;38(9):1048–54.
27. Lau IJ, Smith D, Aitchison R, Blesing N, Roberts P, Peniket A, et al. Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is a viable salvage option in myeloma relapsed and/or refractory to bortezomib and lenalidomide. *Ann Hematol*. 2015;94(4):643–9.

28. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o Resumen De Las Características Del Producto. Lenalidomida. 2013;196.
29. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759–69.
30. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(19):1782–91.
31. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369(5):438–47.
32. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906–17.
33. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–52.
34. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621–34.
35. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319–31.
36. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto. Pomalidomida. 2014;1–41. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
37. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M, Cavo M, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(8):1573–85.
38. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi F, Kumar S, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5008–14.
39. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055–66.
40. Richardson P, Siegel D, Vij R. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826–33.
41. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, Cohen AD, Bensinger WI, Gasparetto C, et

- al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*. 2015;126(20):2284–90.
42. Baz RC, Martin TG, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016;127(21):2561–8.
 43. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*. 2013;27(10):1959–69.
 44. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: Results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):417–26.
 45. Mateos M-V. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:S24–32.
 46. Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wojciechowicz J, Hus M. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol*. 2015;25:113–9.
 47. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(4):595–608.
 48. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, Facon T, Kropff M, Ludwig H, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1086–95.

